

## 소아 종양 환자의 중추 신경계 합병증

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선학교실\*

정유진 · 서연경 · 홍승아 · 김흥식 · 김준식 · 이희정\*

### CNS Complications in Childhood Cancer

Yoo Jin Jeong, M.D., Yeon Kyong Seo, M.D., Heung Sik Kim, M.D.  
Jun Sik Kim, M.D. and Hee Jung Lee, M.D.\*

Department of Pediatrics, Diagnostic Radiology\*, School of Medicine,  
Keimyung University, Taegu, Korea

**Purpose :** Recent advances in the methods of treating cancer in young patients have led to both an increased frequency of CNS complications as well as prolonged life expectancy. We intend to analyze the clinical aspects and laboratory findings of patients with CNS complications during and after treatment.

**Methods :** We reviewed the medical records of 174 childhood cancer patients treated with chemotherapy admitted to the Dept. of Pediatrics, Keimyung University Dongsan Hospital, from January 1995 to November 2002. Among them, 15 cases with CNS complications were investigated in this study.

**Results :** CNS abnormalities were found in 13 patients by CT or MRI during treatment such as leukoencephalopathy(n=7), mineralizing microangiopathy(n=4), brain infarction(n=3), intracranial hemorrhage(n=1), and hypoxic ischemic encephalopathy(n=1). It was found that two patients had two or more CNS abnormalities. Two patients who had no imaging abnormalities had convulsions, possibly after the addition of intrathecal methotrexate. The patients with intracranial hemorrhage and brain infarction had rapid and fatal clinical courses. The hypoxic ischemic encephalopathy following electrolyte imbalance completely recovered after correction of electrolyte.

**Conclusion :** The CNS complications that occur during and after chemotherapy influence prognoses significantly, and remain neurologic sequelae. Therefore early diagnosis and prophylaxis for CNS complications and regular physical examination of patients who have received cancer therapy are strongly recommended. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1112-1117)

**Key Words :** CNS complication, Chemotherapy, Leukoencephalopathy, Mineralizing microangiopathy, Intracranial hemorrhage, Brain infarction, Hypoxic ischemic encephalopathy

### 서 론

소아의 악성 종양에 대한 새로운 치료법의 개발로 환자의 생존 기간이 증가하는 추세에 있으나 이로 인한 신경계 합병증의 발생도 증가하고 있다<sup>1-3)</sup>. 신경계 합병증으로는 질환 자체의 일차적 영향으로 중추 신경계 전이나 재발, 신경계 혈관의 경색과 출혈, 치료와 관련된 뇌백질 질환과 신경계 혈관의 석회화, 저산소성 허혈성 뇌증 등이 보고되어 있다<sup>4-8)</sup>. 종양 치료 후 생존한

환아들은 치료 중 발생한 신경계 합병증으로 인한 내분비와 신경 인지 장애에 직면하게 되므로 이들 합병증에 대한 예방, 진단 및 즉각적인 치료가 요구된다<sup>9)</sup>. 이에 저자들은 1995년 1월부터 2002년 11월까지 계명대 동산병원 소아과에 입원하였던 소아 악성 종양 환자 중 중추 신경계 감염과 중추 신경계 전이를 제외한 신경계 합병증이 동반되었던 환아를 대상으로 그 임상상을 검토해 보고자 이 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

1995년 1월부터 2002년 11월까지 계명대 동산병원 소아과에 입원하여 항암치료를 시행한 174례의 소아 종양 환자 중 중

접수 : 2003년 7월 11일, 승인 : 2003년 9월 5일  
책임저자 : 김흥식, 계명대학교 동산의료원 소아과  
Tel : 053)250-7516 Fax : 053)250-7783  
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

추 신경계 감염과 중추 신경계 전이를 제외한 신경계 합병증이 동반되었던 15례의 환아를 대상으로 병록지와 뇌파검사, 전산화 단층촬영, 자기공명영상을 후향적으로 검토하였다.

항암 치료를 시행하고 있는 환아에서 신경학적 증상이 있는 경우 뇌척수액 검사와 뇌파검사, 뇌전산화단층촬영, 자기공명영상을 시행하여 진단하였다. 이중 증상이 지속되거나 다른 증상이 나타난 경우에는 추가적으로 방사선학적 검사를 다시 시행하였으며 1례는 11개월 후 특별한 증상이 없는 상태에서 재촬영을 시행하였다.

환아의 나이는 증상이 발현된 당시로 하였고 종양의 진단과 신경계 합병증 사이의 간격 산정에 있어 진단 날짜는 종양의 초진시점으로 하였고 신경계 합병증의 발생일은 신경증상이 처음 생긴 시점 혹은 증상이 없었던 경우 신경계 합병증이 진단되었던 방사선학적 검사가 이루어진 시점으로 하였다.

**결 과**

1995년 1월부터 2002년 11월까지 계명대의 동산병원 소아과에 입원하여 항암치료를 시행한 174례의 소아 종양 환아 중 중추 신경계 감염과 중추 신경계 전이를 제외한 신경계 합병증이 동반되었던 경우는 15례로 발생빈도는 8.7%였다. 진단시 연령은 4세부터 14세였고 남녀 비는 2:1이었다. 전체 15례 중 급성 림프구성 백혈병(ALL)이 9례, 급성 골수구성 백혈병(AML)이 1례, 혼합형 백혈병이 3례로 급성 백혈병이 13례였으며 악성 림

프종이 1례, 신경모세포종이 1례이었다(Table 1).

방사선학적 검사로 원인 질환을 밝힌 경우는 모두 13례이며 백질뇌병증이 7례, 무기질화 미세혈관병증이 4례, 뇌출혈이 1례, 뇌경색이 3례, 저산소성 허혈성 뇌증이 1례였고 척수강내 methotrexate(MTX) 사용 수일 후 경련이 나타났으나 뇌척수액 검사와 방사선학적 검사상에서 원인을 찾을 수 없었던 경우가 2례였다. 이중 2례에서는 두 가지 이상의 합병증을 가졌고 무기질화 미세혈관병증으로 진단받고 11개월 후 특별한 증상이 시행한 추적 검사상 백질 뇌병증이 발생하였던 1례와 백질뇌병증으로 진단받았던 환아에서 경련이 나타나 시행한 뇌전산화 단층촬영에서 뇌경색이 있었고 1개월 후 다시 경련이 있어 시행한 추적 검사상 무기질화 미세혈관병증이 동반되었던 2례가 이에 해당하였다.

전체 15례에서 나타난 신경학적 증상은 경련이 9례, 의식 변화가 3례, 운동기능장애 2례, 언어 장애가 2례, 두통이 1례 등이었고 2례에서는 두 가지 증상이 동시에 나타났고 증상이 없는 경우는 1례였다(Table 2). 백혈병 환아 13례 중 8례에서는 중추 신경계 합병증이 첫 번째 관해상태에서 발생하였고 두 번째 관해상태가 1례, 첫 번째 재발 후 관해가 오지 않은 상태가 1례, 진단 후 관해 도입 치료 중이었던 경우 1례였으며 2례에서는 진단 후 항암 요법 시작 전 상태에서 증상이 나타났다. 진단과 증상 발현까지 걸린 시간은 2일에서 5년 5개월로 중앙값이 8.5개월이었다. 백질뇌병증과 미세혈관병증 환아에서 진단과 증상 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 7개월과 18.5개월이었고 마

**Table 1.** Status of Patients and Chemotherapy

Case	Age/sex	Malignancy	CNS abnormalities	Status	Interval*	Chemotherapy regimen
1	4/M	ALL(L1)	leukoencephalopathy	1st R	2 mo(27 d)	P, O, L, MP, M, TIT
2	4/F	ALL(L1)	leukoencephalopathy	1st R	7 mo(4 d)	P, O, L, MP, M, D, TIT
3	6/M	Mixed leukemia	leukoencephalopathy	1st R	4 mo(38 d)	P, O, L, MP, M, D, TIT
4	8/F	ALL(L2)	leukoencephalopathy	1st R	6 mo(16 d)	P, O, L, MP, M, D, TIT
5	14/M	Mixed leukemia	leukoencephalopathy	2nd R	5 yr 5 mo(21 d)	P, O, L, MP, M, TIT, RT
6	4/F	ALL(L1)	mineralizing microangiopathy	1st R	10 mo(62 d)	P, O, L, MP, M, TIT
7	8/M	Lymphoma	mineralizing microangiopathy	Main(#9)	14 mo(24 d)	C, O, P, M, ITM
8	1) 6/F 2) 7/F	ALL(L1)	1) mineralizing microangiopathy 2) leukoencephalopathy	1st R	1) 23 mo(22 d) 2) 34 mo(64 d)	P, O, L, MP, M, TIT
9	9/M	ALL(L2)	negative	1st R	3 mo(6 d)	P, O, L, MP, M, D, TIT
10	4/F	Mixed leukemia	negative	1st R	10 mo(10 d)	P, O, L, MP, M, Ara, D, TIT
11	5/M	ALL(L1)	1) leukoencephalopathy 2) infarction 3) mineralizing microangiopathy	1st relapse	1) 35 mo(5 d) 2) 3 yr 3) 3 yr 1 mo(3 mo)	P, O, L, MP, M, Ara, D, TIT
12	4/F	AML(M1)	infarction	Ind	2 mo	P, O, L, MP, M, TIT
13	8/F	ALL(L1)	infarction	Ind	7 d	P, O, L, MP, M, Ara, D, TIT
14	13/M	ALL(L2)	hemorrhage	Ind	2 d	P, O, L, MP, M, D, TIT
15	7/M	Neuroblastoma	HIE	Ind	5 mo	T, Cis, VP, C, IF, Carb

\*indicates the interval from diagnosis to onset of symptoms(from IT therapy to onset of symptoms)  
Abbreviations: Ara, cytosine arabinoside; C, cyclophosphamide; Carb, carboplatinum; Cis, cisplatinum; D, daunorubicin; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; IF, ifosfamide; Ind, induction chemotherapy; ITM, intrathecal methotrexate; L, L-asparaginase; M, methotrexate; Main, maintenance chemotherapy; MP, 6-mercaptopurine; O, oncovin; P, prednisone; R, remission; RT, radiotherapy; T, taxol; TIT, triple IT(cytosine arabinoside, hydrocortisone, methotrexate)

**Table 2.** CNS Symptom, EEG, Imaging Study, Treatment and Outcome

Case	Symptom & sign	EEG	Imaging study	Treatment	Outcome
1	mentality change motor weakness	-	<CT>diffuse low density in PVWM	-	F/U loss
2	convulsion	unremarkable	<CT>diffuse low density in PVWM	-	I
3	convulsion	unremarkable	<CT>diffuse low density in PVWM	-	I
4	headache	focal slowing	<MRI>high signal intensity in entire WM on T2WI	-	I
5	motor weakness dysarthria	-	<CT>diffuse low density in PVWM <MRI>high signal intensity in PVWM on T2WI after 2 yr 5 mo	-	D
6	convulsion	frontoparietal spike-> focal slowing	<CT>focal calcification in both BG->progressive calcification in both BG & gray-white matter junction site on both FL, TL, PL after 9 mo	valproic acid	I
7	convulsion	-	<CT>gyrus like calcification in both FL,PL	dilantine	I
8	1) convulsion 2) no symptom	1) diffuse background slowing 2) focal slowing	1) <CT>calcification in both BG 2) <CT>calcification in both BG, FL, PL, TL & diffuse low density in PVWM after 11 mo	carbamazepine	I
9	convulsion	-	<CT, MRI> unremarkable	-	I
10	convulsion	-	<CT, MRI> unremarkable	-	E
11	1)dysarthria 2)convulsion 3)convulsion	-	1) <MRI>bilat. symmetric high signal intensity involving entire cerebral & cerebellar WM, pontine tract on T2WI 2) <CT>hemorrhagic infarction in both FL, TL after 1 mo 3) <CT>multifocal calcification in both FL, TL after 2 mo	1) - 2) support 3) PB, dilantine, valproic acid	E
12	mentality change	-	<MRI>multifocal infarction in right TL, left PL & medulla oblongata	support	E
13	convulsion	-	<CT>infarction of right middle cerebellar peduncle	support	E
14	mentality change	-	<CT>subarachnoid hemorrhage, putamen hemorrhage with brain swelling	support	E
15	dysarthria	-	<CT>high signal intensity on both BG, caudate nucleus head on T2WI. R/O HIE->complete resolution after 5 mo	-	I

Abbreviations : BG, basal ganglia; D, deteriorated; E, expired; F/U, follow up; FL, frontal lobe; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; I, improved; PB, phenobarbital; PL, parietal lobe; PVWM, periventricular white matter; WM, white matter; T2WI, T2 weighted imaging; TL, temporal lobe

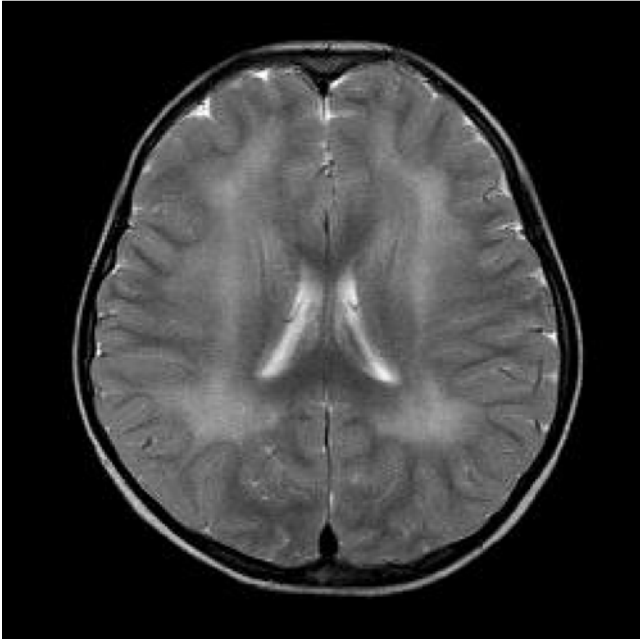
지막 척추강내 MTX의 투여와 증상 발현까지 걸린 기간의 중앙 값은 각각 27일과 43일이었다.

척추강내 MTX의 투여는 신경모세포종 환아와 뇌혈관병증이 진단 수일내로 일어난 2례를 제외한 12례에서 시행되었고, 정맥 내 MTX의 투여는 신경모세포종 환아를 제외한 모든 경우에서 시행되었다. 백질뇌병증과 미세혈관병증 환아에서 척추강내 MTX의 투여량의 평균은 각각 125 mg과 156 mg이었고 투여 회수는 평균 10회와 13회였다. 백질뇌병증과 미세혈관병증 환아에서 정맥내 MTX 투여량의 평균은 각각 8,548 mg/m<sup>2</sup>와 10,960 mg/m<sup>2</sup>이었다. 척추강내 cytosine arabinoside(Ara-C) 투여는 신경모세포종 환아, 악성 림프종 환아와 뇌혈관병증이 진단 수일내에 일어난 2례를 제외한 11례에서 시행되었는데 이중

백질뇌병증과 미세혈관병증 환아에서의 평균 투여량은 각각 250 mg과 312 mg이었다. 두부 방사선 치료는 1례에서 시행하였고 용량은 1,800 cGy였다.

뇌파검사는 4례에서 이루어졌고 국소 서파나 극파를 보이는 등 이상 소견이 나타난 경우는 3례였으며 경련과 뇌파 검사 이상을 동반하는 경우에는 항경련제를 투여하면서 경과를 관찰하였다.

방사선학적 검사상에서 백질뇌병증은 뇌실주변백질을 침범한 경우가 5례였다(Fig. 1). 2례에서는 전체 뇌실질에 모두 침범되었으며 이들 중 1례는 사망하였고 1례는 운동기능장애와 언어장애가 진행되는 상태로 현재 3번째 재발되어 치료 중이다. 미세혈관병증에서는 기저핵을 침범한 경우가 2례로 이후 재검사상에



**Fig. 1.** Axial T2-weighted MR scan of 8-year old girl with ALL shows high signal intensity in entire periventricular deep white matter(case 4).



**Fig. 2.** Axial precontrast CT scan of 4-year old girl with ALL shows multiple calcification in both basal ganglia and gray-white matter junction of both frontotemporoparietal lobes (case 6).

서 전두엽과 두정엽, 측두엽 혈관을 모두 침범하였고(Fig. 2), 2례에서는 전두엽을 포함한 2엽의 대뇌실질의 혈관을 침범하였다. 뇌경색과 뇌출혈은 대뇌, 소뇌, 연수, 조각비핵, 지주막하 출혈 등 그 침범된 부분이 다양하였다. 방사선학적 추적 검사를 시행

한 경우는 4례였고 백질뇌병증이 3례, 무기질화 미세혈관병증이 1례로 모두 병변이 지속되거나 더욱 악화되었다.

신경모세포종 환자에서 나타난 저산소성 허혈성 뇌증의 경우 항암 요법으로 인해 심한 설사와 구토를 보인 후 경련을 동반한 전해질 불균형이 나타났고 교정 후 경련은 보이지 않았으나 언어 장애가 발생하여 시행한 자기공명영상에서 저산소성 허혈성 뇌증 소견을 보였다. 이 환자에서 5개월 후 추적 검사를 시행한 결과 병변은 완전히 소실되었다.

백질뇌병증을 나타낸 7례 중 6례는 이후 증상 없이 지내고 있는 상태이고 병변이 전체 대뇌 반구로 진행된 2례 중 1례는 증상의 정도가 더욱 심해졌고 1례는 사망하였다. 미세혈관병증을 나타낸 4례 중 3례에서는 현재 증상 없이 지내는 상태이고 심한 백질뇌병증과 뇌경색이 함께 동반된 1례는 사망하였다. 뇌혈관 합병증을 보인 4례 중에서 뇌출혈을 나타낸 1례는 진단 당시 심한 혈소판 감소를 보였고 2일 후 의식 장애를 보여 시행한 뇌방사선 단층 촬영상에서 조각비핵에 출혈이 있었으며 이로 인해 수 시간 내에 사망하였다. 뇌경색을 나타낸 3례에서는 모두 패혈증 증상을 나타내고 있는 상태에서 경련 혹은 의식 장애를 나타내었으며 이로 인해 임상 경과가 급격히 악화되어 합병증으로 모두 사망하였다.

경련이 있었던 환자에서 열이 나거나, 혈액학적 혹은 방사선학 검사상에서 경련을 일으킬 만한 다른 소견을 찾아내지 못한 2례에서는 각각 척수강내 MTX의 투여 후 수일(6일, 10일) 후에 경련을 나타낸 공통점을 가지고 있었다.

## 고 찰

소아 악성 종양의 신경계 합병증으로는 신경계 혈관의 경색과 출혈, 항암 요법이나 방사선 치료에 따른 신경 독성으로 나타나는 백질뇌병증, 무기질화 미세혈관병증 등이 있다. 한 등<sup>10)</sup>에 따르면 백혈병 환자에서 신경계 합병증의 빈도는 12%로 나타났으나 이것은 중추 신경계 백혈병(4%)을 포함한 것이었다. 저자들의 예에서는 중추 신경계 백혈병을 포함하지 않고 8.7%의 빈도를 나타내었다.

뇌혈관 합병증은 주로 질병의 초기에 발병하였다. 한 등<sup>10)</sup>은 백혈병 환자에서 뇌출혈의 발생률을 6.6%로 보고하였고 이들 중 대부분(75%)은 AML에서 발생하였으며 백혈병의 출혈성 경향이 뇌출혈의 주원인이라고 하였다. 저자들의 예에서도 범발성 혈관내응고증이 있었던 환자에서 뇌출혈이 발생하였고 적극적인 치료에도 불구하고 이로 인해 사망하였다. 뇌출혈은 백혈병에서 드물지 않은 합병증으로 병의 경과가 급속하고 사망률이 높으므로(67%) 적극적인 대책이 필요하다<sup>10, 11)</sup>. 저자들의 예에서 뇌경색을 나타낸 3례는 패혈증 증세가 있었던 환자에서 발생하였는데 패혈성 색전증 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다. 또한 L-asparaginase에 의한 뇌경색은 소아 ALL의 경우 2-3%로 보고되고 이중 상당수에서 운동 기능 장애가 남고(28%) 경련을

일으킬 수도 있다고 하였다(11%)<sup>12, 13</sup>. 저자들의 예에서 뇌경색을 나타낸 3례 모두에서 L-asparaginase를 사용하여 이로 인한 가능성도 있을 것으로 생각된다.

뇌경색이 국소적인 혈액 순환의 장애로 발생되는데 반하여 저산소성 허혈성 뇌증은 전반적인 혈액 순환의 장애로 인하여 발생되고 원인으로서 뇌 외상, 지속적인 저혈압, 심박동 정지, 전해질 불균형, 일산화탄소 흡입 등을 들 수 있다<sup>14, 15</sup>. 저자들의 예에서는 항암제 치료당시 구토와 설사로 인한 심한 저나트륨혈증 이후 증상이 나타났으며 증상 발현에서 4개월 후 병변이 완전히 소실되었다.

중추 신경계 침범을 예방할 목적으로 시행하는 척수강내 MTX 투여 및 중추 신경계 방사선 조사로 인해 후기 신경계 독작용으로 중간 크기 이하의 대뇌 혈관에 칼슘이 침착되는 무기질화 미세혈관병증이 발생할 수 있는데 호발 부위는 주로 기저핵과 피질하 백질 부위이다<sup>6, 8, 16</sup>. Price와 Birdwell<sup>16</sup>에 의하면 1,500 cGy 정도의 뇌 방사선조사로도 무기질화 미세혈관병증을 야기시킬 수 있으며 이러한 병변은 방사선 치료 당시 연령이 10세 미만인 경우, 생존 기간이 길 경우, 중추 신경계 백혈병 재발 횟수가 많은 경우 더 잘 생기는 것으로 되어 있다.

백질뇌병증은 예방치료 후 9개월 이내에 발생하는 초기 합병증으로 뇌실 주변 백질의 탈수초화가 일어나는 것이다<sup>7, 17</sup>. 발생률은 ALL 환자에서 6% 빈도로 나타나며 임상적으로 2,000 cGy 이상의 뇌 방사선 조사 후에 MTX가 진전적으로 투여된 공통점이 있었으며 뇌 방사선 조사가 혈관-뇌 장벽을 파괴시켜 뇌에 많은 양의 MTX가 축적되게 하는 것으로 생각되어진다<sup>17, 18</sup>. 이외에도 Ara-C의 고농도 정맥투여나 척수강내 투여로도 백질뇌병증이 발생할 수 있다<sup>19, 20</sup>. 백질뇌병증은 임상 양상에 따라 첫째 급성형, 둘째 일시적 급성뇌기능 장애, 셋째 지발형으로 나눌 수 있다<sup>21</sup>. 급성형은 뇌 방사선조사 및 화학요법의 12-24시간 이내에 환각, 지남력 상실, 뇌압 상승 증상, 발작이 발생하며 보통 48-72시간 이내에 증상이 소실되고 뇌 전산화 단층촬영상 뇌실 주위에 저음영이 보일 수 있으며 점차 자연적으로 소실된다<sup>22</sup>. 때로 치료를 중단해도 원래 상태로 돌아오지 않는 경우도 있다. 일시적인 급성 뇌기능 장애는 MTX의 2, 3번째 주기의 7내지 14일 후에 편마비, 감각 결손, 행동 변화, 발작이 발생하여 72시간을 넘지 않고 후유증 없이 소실되는 것으로 뇌 전산화단층촬영도 정상소견이다. 지발형이 가장 흔한 형태로 무관심, 자극과민성 등이 서서히 시작되다가 수개월에 걸쳐 사고 장애, 정신운동 지체, 운동실조 등이 나타날 수 있고 나중에 상부 운동성 신경원의 결손 증상이 나타난다<sup>23</sup>. 완전히 회복되는 일은 드물고 뇌과상 특징적인 미만성 서파가 나타나며 종종 비대칭 형태를 보인다. 저자들의 예에서 경련을 나타내었으나 방사선학적 검사상 이상 소견이 없었던 2례에서는 경련이 발생하기 수일 전에 척수강내 MTX를 투여 받았고 이후 다시 경련이나 신경학적 후유증을 나타내지 않았으므로 MTX에 의한 일시적 급성 뇌기능장애일 가능성이 높을 것으로 생각된다.

Asato 등<sup>24</sup>은 16명의 급성 림프구성 백혈병 환자와 4명의 림프종 환자에서 항암치료 중 8례(40%)에서 백질뇌병증이 발생하였고 이중 6례에서 척수강내 MTX 주입을 일시적 혹은 영구적으로 중단한 후 호전되었다고 하였으며 Cohen 등<sup>25</sup>은 수모세포종으로 척수강내 MTX 투여 및 두부 방사선 조사 후 생긴 백질뇌병증 환자에서 고용량의 leukovorin calcium을 사용하여 치료 및 예방이 가능하였다고 하였다. 저자들의 예에서는 leukovorin calcium을 사용하고 있었으나 MTX의 투여는 중단하지 않고 지속하였다. 그러나 MTX를 투여하지 않을 경우 중추 신경계의 재발을 효과적으로 막을 수 없거나 중추 신경계 백혈병의 치료가 불충분 할 수 있으므로 이에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

고혈압과 의식의 저하, 두통, 경련, 시력 저하를 주증상으로 하고 주로 후두엽과 두정엽을 대칭적으로 침범하는 reversible posterior leukoencephalopathy syndrome도 보고되어 있다<sup>26-28</sup>. Suminoe 등<sup>29</sup>은 악성 종양 환자에서 항암 치료 도중 발생한 3례의 reversible posterior leukoencephalopathy syndrome 환자에서 원인으로 생각되는 항암제를 중단하고 고혈압을 조절하여 1일에서 7일 사이에 이러한 증상이 모두 소실되었음을 보고하고 이러한 4가지 증상과 고혈압이 있는 환자에서 자기공명영상을 빨리 시행하여 비가역적인 손상을 막을 수 있다고 하였다.

백혈병 환자에서 비가역적 신경 손상 전에 백질뇌병증의 조기 진단을 위해서는 척수강내 MTX의 투여나 두부 방사선조사를 받는 동안에 신경학적 증상이 있는 환아는 즉시 자기 공명 영상을 시행하고 증상이 없는 환아에서도 유지 요법 단계 이전에 중추 신경계 방사선학적 검사를 하고 또한 추적 관찰 중 전산화단층촬영이나 자기공명영상 검사가 필요할 것으로 생각된다. 저자들의 예에서 추적 검사는 5례에서만 시행되었다.

결론적으로 소아 종양 환자에서 발생한 신경계 합병증은 질환의 예후에 큰 영향을 미치고 추적 관찰 중 완전히 소실되기도 하나 신경 인지 장애 등을 남기는 경우가 많으므로 진단 당시 신경계에 대한 적절한 평가가 필요하고 이들 합병증에 대한 예방과 증상 발현시 이에 대한 진단 및 즉각적인 치료가 요구되며 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적** : 소아의 악성 종양에 대한 새로운 치료법의 개발로 환자의 생존 기간이 증가하는 추세에 있으나 이로 인한 신경계 합병증의 발생도 증가하고 있다. 저자들은 항암 치료를 시행한 소아 종양 환자에서 나타난 중추 신경계 합병증에 대한 임상 양상을 알아보고자 하였다.

**방법** : 1995년 1월부터 2002년 11월까지 동산병원 소아과에서 항암치료를 시행한 환자 중 신경계 합병증이 동반되었던 15례의 환아를 대상으로 그 임상상을 후향적으로 검토하였다.

**결 과 :** 전체 15례 중에서 방사선학적 검사로 원인 질환을 밝힌 경우는 모두 13례로 백질뇌병증이 7례, 무기질화 미세혈관병증이 4례, 뇌경색이 3례, 뇌출혈이 1례, 저산소성 허혈성 뇌증이 1례, 2가지 이상의 합병증을 함께 나타낸 경우는 2례였으며, 혈액학적 방사선학적 검사상에서 이상 소견이 없이 MTX의 부작용으로 생각되는 경련성 질환이 2례였다. 뇌출혈과 뇌경색이 나타낸 경우는 예후가 나빴으며 전해질 불균형으로 인한 저산소성 허혈성 뇌증에서는 원인 교정 후 후유증 없이 회복되었다.

**결 론 :** 소아 중앙 환아에서 치료 중 발생한 신경계 합병증은 질환의 예후에 큰 영향을 미치고 신경인지 발달에 장애를 남기므로 이들 합병증에 대한 예방, 진단 및 즉각적인 치료와 추적 관찰이 필요할 것이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, Bilaniuk LT, Chou TY, Molloy PT. Childhood leukemia: Central nervous system abnormalities during and after treatment. *Am J Neuroradiol* 1996;17:295-310.
- 2) Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous leukemia in children. *Cancer* 1970; 26:404-9.
- 3) Niemeyer CM, Hitchcock-Bryan S, Sallan SE. Comparative analysis of treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1985;12:122-30.
- 4) Walker RW. Neurologic complication of leukemia. *Neurol Clin* 1991;9:989-99.
- 5) Feinberg WM, Swenson MR. Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988;38:127-33.
- 6) Flament-Durand J, Ketekbant-Balasse P, Maurus R, Regnier R, Spehl M. Intracerebral calcifications appearing during the course of acute lymphocytic leukemia treated with methotrexate and X rays. *Cancer* 1975;35:319-25.
- 7) Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF, Wilbur JR. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975;35:291-305.
- 8) Biti GP, Magrini SM, Vilari N, Caramella D, Guazzelli G, Rosi A, et al. Brain damage after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncol* 1989;28:253-6.
- 9) Mulhern RK, Ochs J, Fairclough D, Wasserman AL, Davis KS, Williams JM. Intellectual and academic achievement status after central nervous system relapse: a retrospective analysis of 40 children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:933-40.
- 10) 한지숙, 김시찬, 이선주, 민유홍, 고윤웅. 백혈병의 신경합병증에 대한 고찰. *대한혈액학회지* 1992;7:249-60.
- 11) Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
- 12) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Casady JR, Tarbell NJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657-63.
- 13) Priest JR, Ramsay NKC, Steinherz PG, Tubergen DG, Cai-

- ro MS, Sitarz AL, et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1982;100:984-9.
- 14) 조재민, 김옥화, 강두경, 서정호, 임병일. 소아의 저산소성 허혈성 뇌병증: CT 소견과 예후와의 관계. *대한방사선의학회지* 1997;37:167-72.
- 15) Miller JD. Swelling and blood flow in the injured child's brain. *Lancet* 1994;344:421-2.
- 16) Price RA, Birdwell DA. The central nervous system in childhood leukemia, III: Mineralizing microangiopathy and dystrophic calcification. *Cancer* 1978;42:717-28.
- 17) Price RA, Jameison PA. The central nervous system in childhood leukemia II: Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 1975;35:306-18.
- 18) Rottenberg DA, Chernik NL, Deck MD, Ellis F, Posner JB. Cerebral necrosis following radiotherapy of extracranial neoplasm. *Ann Neurol* 1977;1:339-57.
- 19) Hwang TL, Yung WK, Estey EH, Fields WS. Central nervous system toxicity with high dose Ara-C. *Neurology* 1985;35:1475-9.
- 20) Glass JP, Lee YY, Bruner J, Fields WS. Treatment-related leukoencephalopathy: A study of three cases and literature review. *Medicine* 1986;65:154-62.
- 21) Wendling LR, Bleyer WA, Di Chiro G, McIlvanie SK. Transient severe periventricular hypodensity after leukemic prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *J Comput Assist Tomogr* 1978;2:502-5.
- 22) Allen JC, Rosen G. Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Ann Neurol* 1978;3:441-4.
- 23) Kay HE, Knapton PJ, O'sullivan JP, Wells DG, Harris RF, Innes EM, et al. Encephalopathy in acute leukaemia associated with methotrexate therapy. *Arch Dis Child* 1972;47: 344-54.
- 24) Asato R, Akiyama Y, Ito M, Kubota M, Okumura R, Miki Y, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992;70:1997-2004.
- 25) Cohen IJ, Stark B, Kaplinsky C, Weitz R, Matz S, Lerman P, et al. Methotrexate-induced leukoencephalopathy is treatable with high-dose folinic acid: a case report and analysis of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:79-87.
- 26) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 27) Jarosz JM, Howlett DC, Cox TC, Bingham JB. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology* 1997;39:711-5.
- 28) Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000;21: 1199-206.
- 29) Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshina T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:236-9.